animales

MDP

Actualización de la clasificación las enteropatías inflamatorias crónicas del perro

Noémie Dupouy-Manescau ', **Tristan Méric** [1] Odile **Sénécat** *, **Amandine Drut**[1,2] , **Suzy** [3], Rodolfo Oliveira Leal[4] y Juan Hernández [1,2,*]

[1] Oniris VetAgroBio Nantes, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias de la Alimentación de Nantes-Atlántico, 44300 Nantes, Francia; noemie.dupouy-manescauHoniris-nantes.fr (N.D.-M.); tristan.mericOoniris-nantes.fr (T.M.); odile.senecatOoniris-nantes.fr (O.S.); amandine.drutBoniris-nantes.fr (A.D.)

[2] Microbiota Interaction with Human and Animal Team (MIHA), Micalis Institute, AgrosParisTech, Université Paris-Saclay, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement, 78350 Jouy-en-Josas, Francia.
Hopia, Clínica Veterinaria Bozon, 78280 Guyancourt, Francia; suzyva1entinByahoo.fr
Laboratorio Asociado de Ciencias Animales y Veterinarias, AL4AnimalS, CIISA-Centro de Investigación Interdisciplinar en Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Lisboa, 1649-004 Lisboa, Portugal; rlealofmv.ulisboa.pt

* Correspondencia: juan.hernandezOoniris-nantes.Ir

Resumen sencillo: Las enteropatías inflamatorias crónicas (CIE) en los dv gs se clasifican actualmente según la respuesta clínica a los ensayos de tratamiento secuencial. Las categor'ıas reconocidas resultantes son las enter'apat'ıas que responden a los alimentos (FREs), las que responden a los antibi'oticos (AREs), las que responden a los inmunosupresores (IREs) y las enter'apat'ıas que responden a los sustantivos (NREs). Aunque esta clasificacio' n ha beneficiado a los médicos al ofrecer un enfoque normalizado para el tratamiento de las CIES durante casi una década, los resultados de investigaciones recientes ponen en tela de juicio nuestra comprensio' n de la fisiopatologı'a subyacente y animan a revisar estas categorı'as. Se ha reforzado el papel de la dieta y se ha reconocido que la microbiota intestinal es un factor esencial en la inflamación intestinal. Se ha demostrado que el uso de antibióticos tiene efectos perjudiciales y duraderos, por lo que se necesitan enfoques dirigidos a restaurar una microbiota diversa y funcional (prebióticos, probióticos, trasplante de microbiota fecal, etc.). En consecuencia proponemos actualizar la clasificación de las CIES sustituyendo las ARES por enteropatías mcndulaticnn-responsivas relacionadas con la micrcnbicnta (MrMREs). La introducción de una categoría de este tipo puede servir de base para nuevos estudios destinados a evaluar el rendimiento de las opciones dirigidas al reequilibrio de la microbiota intestinal.

Resumen: Las enteropatías inflamatorias crónicas (CIES) en perros se clasifican actualmente en función de la respuesta a los ensayos de tratamiento secuencial en enteropatías que responden a los alimentos (FREs); enteropatías que responden a los antibióticos (AREs); enteropatías que responden a los inmunosupresores (IREs); y enteropatías que no responden (NREs). Estudios recientes han informado de que una proporción de perros NRE responden finalmente a ensayos dietéticos adicionales y posteriormente se clasifican erróneamente. Por lo tanto, es probable que se subestime el subconjunto de NRE entre las CIE. Además, en investigaciones recientes en perros se ha demostrado que las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal (disbiosis) están implicadas en la patogénesis de las EIC. Se ha demostrado que el metronidazol y otros antibióticos que se han utilizado durante décadas en perros con ERA provocan un aumento de la resistencia a los antimicrobianos y efectos deletéreos en la microbiota intestinal. Como consecuencia, el enfoque clínico de las CIE ha evolucionado en los últimos años hacia el abandono gradual del uso de antibióticos y su sustitución por otros tratamientos con el objetivo de restaurar una micro bicata intestinal diversa y funcional. Aquí proponemos refinar la clasificación de las CIE caninas sustituyendo la categoría AREs por una categoría de enteropatías moduladoras-respuestas relacionadas con la microbiota (MrMREs).

Palabras clave: enteropatías inflamatorias crónicas; perros; clasificación; disbiosis; modulación de la microbiota

comprobar **actualiza**

Citación: Dupouy-Manescau, N.; Méric, T.; Sënëcat, O.; Drut, A.; Valentin, S.; Leal, R.O.; Hernandez, J. Upc4ating the Classificatican c3f Chronic Inl4ammatory Enteropathies in Dogs. *Animale* 2024, 14, 681. https:// doi.org/ 10.3390/ani14050681

Editor académico: Asger Lundorff Jensen

Recibido: 29 de diciembre de 2023
Revisado: 8 de febrero de 2024
Aceptado: 20 de febrero de 2024
Publicado: 21 febrero 2024

Copyright: 0 2024 por los autores. Licencia MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de Creative Commons

Licencia de atribución (CC BY) (https:// creativecommons.org/licenses/by/ 4.0/).

1. Introducción

Las enteropatías inflamatorias crónicas caninas (CIE) son un grupo de enfermedades dan lugar a signos clínicos gastrointestinales crónicos (es decir, de una duración de 3 semanas o más) o recurrentes, incluyendo diarrea, vómitos, náuseas, borborigmo, flatulencia, eructación, dolor abdominal, pérdida de peso o una combinación de estos . El diagnóstico se realiza tras la exclusión de trastornos extradigestivos causantes de signos clínicos gastrointestinales, parasitosis intestinal y trastornos digestivos neoplásicos e infecciosos I]1

El origen de la inflamación sigue siendo objeto de debate, pero la hipótesis que prevalece actualmente

es que el sistema inmunitario responde excesivamente a los desencadenantes ambientales (incluidos los alimentos y la microbiota) en individuos genéticamente predispuestos. Las enteropatías inflamatorias crónicas caninas son enfermedades multifactoriales que se caracterizan por una respuesta inmunitaria crónica [2], la alteración de la permeabilidad intestinal [3 L y la alteración de la composición y función la microbiota intestinal, denominada disbiosis [4]. Las enteropatías inflamatorias crónicas caninas

se cree que surgen en individuos genéticamente propensos bajo la influencia de factores epigenéticos y ambientales que alteran la inmunotolerancia y desencadenan la activación excesiva de la respuesta innata y adaptativa de la inmunidad del huésped. El eje microbiota-intestino-cerebro es conocido por sus interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central y el tracto digestivo y está ganando interés en con la aparición de enfermedades inflamatorias intestinales [5].

Las EIC se clasifican actualmente en función de la respuesta clínica al tratamiento en enteropatías que responden a los alimentos (ERA), que responden a los antibióticos (ERA), enteropatías que responden a los inmunosupresores (ERI) y enteropatías que no responden o son refractarias (ERN). Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) engloban tanto las IRE como las NRE con inflamación mu- cosal demostrada. Un grupo adicional de EIC denominado enteropatías perdedoras de proteínas EPP) se refiere a todas las enteropatías crónicas que provocan hipoalbuminemia [6,7].

Esta clasificación ha beneficiado a los clínicos al proporcionar un enfoque estandarizado y coherente. Sin embargo, nuestros conocimientos han seguido evolucionando, y las importantes limitaciones actuales hacen que este sistema sea menos adecuado. Nuestro objetivo era proponer una clasificación actualizada que tuviera en cuenta los avances recientes en gastroenterología canina. Con esta revisión, pretendemos resumir brevemente los fundamentos de la clasificación actual, discutir sus limitaciones subrayadas por investigaciones recientes y proponer una clasificación refinada.

2. Clasificación actual de las CIE

Se desconoce la verdadera prevalencia de las CIE en perros. En los hospitales de referencia, las CIE representan entre el 1% y el 2% de los casos, y es probable que estos porcentajes estén subestimados porque entre el 10% y el 20% de las consultas realizadas en centros de atención primaria están relacionadas con signos clínicos gastrointestinales [1,6,8].

En perros con signos gastrointestinales crónicos, el diagnóstico de CIE se considera tras exclusión de parasitismo intestinal y trastornos extradigestivos. En la clasificación actual, una vez que se sospecha una CIE, se realizan varias pruebas dietéticas, que suelen incluir una dieta altamente digestible, una dieta de proteínas hidrolizadas, una dieta rica en fibra y/o una dieta casera de proteínas nuevas con ingredientes limitados [9,10]. Si los signos clínicos se resuelven con un ensayo dietético, el diagnóstico entra en la categoría FRE. Si los signos clínicos no mejoran, históricamente se ha recomendado el uso de antibióticos (principalmente metronidazol o tilosina). Si la respuesta clínica al ensayo antibiótico es , se clasifica como ARE. En ausencia de respuesta a los antibióticos, se suele a un examen ecográfico para excluir cualquier enfermedad focal del tracto gastrointestinal. A continuación, se requiere un examen histológico de las biopsias gastrointestinales para confirmar la inflamación de la mucosa y descartar trastornos neoplásicos difusos e infecciones atípicas. A continuación, se administra un inmunosupresor a los perros y asigna la enteropatía al grupo de EII (IRE o NRE, en función de la respuesta observada). En la figura 1[1] se ofrece una representación gráfica de las categorías de CIE utilizadas actualmente.

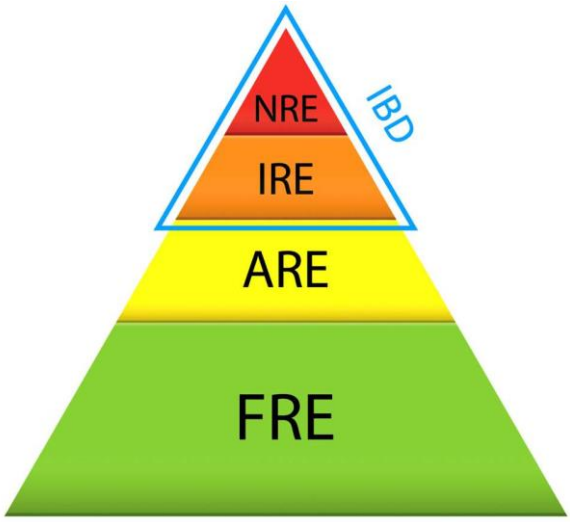

Figura 1. Representación de la "antigua" clasificación de las enteropatías inflamatorias crónicas caninas. FRE: enteropatía que responde a los alimentos, ARE: enteropatía que responde a los antibióticos, IRE: enteropatía que responde a los inmunosupresores, NRE: enteropatía que no responde a los antibióticos y EII: enfermedad inflamatoria intestinal si se demuestra inflamación de la mucosa. Reimpreso con permiso de la Ref. [1]. Copyright 2016 Asociación Veterinaria Británica de Pequeños Animales.

Hasta la fecha, no se han determinado signos clínicos patognomónicos ni valores de puntuación claros para discriminar las categorías de CIE.

Las enteropatías food-responsive representan la mayoría de las CIE en perros, oscilando entre el 50 y el 65% de los casos [1,6,11,12]. Los perros con FRE parecen ser más jóvenes que los perros con IRE (mediana de FRE: 3 años, rango: 0-12; IRE mediana: 6 años, rango: 1-13 años, con $p < 0,001$ en una cohorte de 203 perros diagnosticados de CIEs [12]) y a presentar más signos clínicos compatibles con la enfermedad del intestino grueso. Presentan una puntuación del índice de actividad clínica de la enteropatía crónica canina (CCECAI) más baja en comparación con la de los perros que padecen ARE o EII (mediana de FRE: 6, rango: 2-12; mediana de ARE: 8, rango: 0-14; mediana IRE: 9, rango: 5-14, $p < 0,001$ en una cohorte de 203 perros diagnosticados de CIEs) [9,12–14]. Sin embargo, no se han identificado valores de corte útiles para la edad o las puntuaciones CCECAI ni signos clínicos específicos que ayuden a predecir respuesta al tratamiento de forma individual. La enteropatía sensible al gluten en setters irlandeses y la disquinesia paroxística sensible al gluten en Border terriers (el 50% de los perros afectados expresan signos gastrointestinales) se incluyen en la categoría FRE [15,16].

Los perros con AREs entran en remisión clínica tras la administración de metronidazol, tetraciclina o tilosina. Las AREs representan entre el 15 y el 35% de las CIE [1,6,12,17]. Los mecanismos hipotéticos subyacentes incluyen una disminución de la cantidad de bacterias deletéreas dentro de la microbiota intestinal y propiedades inmunomoduladoras anecdóticamente directas [18]. En particular, el metronidazol y la tilosina tienen efectos antiinflamatorios reconocidos a través de la modulación de la síntesis de varios mediadores y citoquinas [19,20]. Los animales afectados parecen ser perros jóvenes de razas grandes, con una sobrerrepresentación de pastores alemanes [12,21]. Sin embargo, la edad y las razas de perro coinciden en gran medida entre los subtipos de CIE. Las recaídas son frecuentes (en un estudio prospectivo se produjeron recaídas diarreicas en 12 de 14 perros en los 30 días siguientes a la interrupción de la tilosina) [6,22].

Las enteropatías inmunosupresoras responden a los glucocorticoides (prednisolona, budesonida), a otros inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, clorambucil) o a una combinación de estos tratamientos. Las IRE representan entre el 10 y el 25% de las CIE [6].

Entre el cinco y el cuarenta y cinco por ciento de los perros con CIEs siguen sin responder (NREs) [6]. Estas CIEs conllevan un peor pronóstico a largo plazo con una alta tasa de eutanasia [9,23].

Las enteropatías perdedoras de proteínas EPL) engloban todas las enteropatías que potencian la fuga de proteínas y la malabsorción, provocando hipoalbuminemia. Las EPL inflamatorias se consideran versiones graves de las EIC. El diagnóstico y la terapéutica habituales

El abordaje de las CIE suele modificarse en caso de hipoalbuminemia. Las biopsias intestinales suelen tomarse inmediatamente para su examen histológico y, en lugar de utilizar un enfoque de tratamiento secuencial, los inmunosupresores (principalmente glucocorticoides y clorambucilo) suelen iniciarse precozmente, en combinación con una dieta altamente digestible y ultra baja en grasas, con o sin antibióticos [1,24–27]. Además, las EPL se complican frecuentemente con un estado de hipercoagulabilidad y, en consecuencia, requieren tratamiento tromboprofiláctico [28]. Aunque aún no se ha aclarado el mecanismo, es posible que la disminución de la actividad antitrombínica plasmática, la enfermedad subyacente y los tratamientos farmacológicos (glucocorticoides) contribuyan, siendo el tromboembolismo pulmonar una de las complicaciones más graves en estos [29,30].

3. Limitaciones y reconsideración de la clasificación actual

3.1. Dirigir el microbioma hacia la eubiosis

El papel de la microbiota intestinal en la salud está ahora bien establecido en humanos y animales. Las alteraciones de la composición y la función de la microbiota intestinal (disbiosis) están asociadas a las CIE caninas. Esencialmente, hay una disminución general de los niveles de riqueza y diversidad. Los filos Pseudomonadota y Actinomycetota están sobrerrepresentados, y los filos Bacteroidota, Bacillota y Fusobacteria son menos abundantes en la mayoría de los perros afectados. Entre los filos Pseudomonadota, aumenta la abundancia de la familia Enterobacteriaceae. Aumentan las abundancias del filo Bacteroidota, la familia Paraprevotellaceae y el género Porphyromonas. Por último, entre los Bacillota phylum, se han notificado descensos en los géneros *T-aecalibacterium* (una única especie del género f. *prausnitzii), Blautia* y *Turicibacter* y *T'eptacetobacter hiranonis* [18,31–35]. El índice de disbiosis (DI) se desarrolló basándose en un algoritmo matemático que utilizaba pruebas cuantitativas de PCR de ocho grupos bacterianos (es decir, *Blautia, Peptacetobacter hiranonis, Escherichia coli, Faecalibacterium, T-usobacterium, Streptococcus, Turicibacter* y bacterias totales) que suelen estar alterados en perros con CIE [36]. Un DI con un valor umbral de 0 distingue a los perros con enteropatía inflamatoria crónica de los perros sanos con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 95%. Esta herramienta detectar la disbiosis y monitorizar la vuelta a la eubiosis tras el tratamiento adecuado.

La disbiosis intestinal conlleva la alteración de vías metabólicas relacionadas con la microbiota, como la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) e indol, la biotransformación de ácidos biliares (BA) y las actividades proteolíticas [31,37–46]. Por ejemplo, los AGCC (acetato, propionato y butirato) son los principales productos finales de la fermentación bacteriana intestinal de componentes alimentarios no digeribles, como la fibra dietética. Los AGCC son una fuente de energía esencial para los colonocitos, mejoran la función de barrera epitelial reforzando las uniones estrechas y regulan la función de barrera epitelial.

Función de los linfocitos T [47–50 I En otro ejemplo bien documentado, la desconjugación y la deshidroxilación de las BA primarias en BA secundarias se ejecutan mediante enzimas transportadas por bacterias de la microbiota intestinal *(Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium, Lactobacillus...)* [51]. Se detectó una menor excreción de BA secundarios en perros con CIE y se atribuyó presumiblemente a la menor abundancia *de T-usobacterium* y *Peptace- tobacter hiranonis*[52] . Los ácidos biliares se han identificado como agentes antibacterianos que regulan las poblaciones microbianas intestinales y como ligandos de señalización para múltiples receptores (receptor X far- nesoide hormonal, receptor 5 de proteína G de Takeda...), influyendo tanto en el metabolismo del huésped como en la respuesta inmunitaria [ ].51

Estos datos aportan algunas pruebas de que la disbiosis intestinal promueve la in- flamación intestinal y, por tanto, proporcionan los fundamentos para promover estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la eubiosis [40].

3.2. *Hacia un uso restringido de los antibióticos*

Durante décadas, el metronidazol y otros antibióticos se han utilizado con éxito en perros con signos gastrointestinales crónicos. Sin embargo, se están acumulando pruebas de efectos nocivos sobre la microbiota intestinal. Se han descrito cambios persistentes en la riqueza y composición de la microbiota tras los tratamientos con metronidazol y tilosina, que pueden explicar la frecuencia de

recaída clínica tras la interrupción del tratamiento [4,12,22,53–59]. El diseño y las conclusiones de los trabajos publicados que estudian las consecuencias microbianas del uso de metronidazol o tilosina se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos con metronidazol y tilosina en la microbiota intestinal de los perros.

Antibiótico	Referencia	**Diseño**	Conclusiones
Metronidazol	[60]	Se administró metronidazol dos veces al día a razón de 12,5 mg/kg PO a un grupo de cinco perros de investigación sanos y prednisolona a razón de 1,0 mg/kg al día a un segundo grupo de cinco perros de investigación sanos durante 14 días. Se recogieron muestras fecales los días 0, 14, 28 y 42 (14 y 28 días después del cese).	En el grupo que recibió metronidazol, sus índices de diversidad bacteriana disminuyeron significativamente el día 14 y se recuperaron tras el cese. La composición bacteriana también se vio alterada significativamente por el metronidazol el día 14 y volvió a sus proporciones iniciales el día 42. Por el contrario, no se observó ningún efecto de la prednisolona ni sobre la diversidad ni sobre la composición bacterianas. Por el contrario, no se observó ningún efecto de la prednisolona ni en la diversidad ni en la composición bacterianas.
	[61]	Estudio prospectivo, controlado y no aleatorizado. Los perros alimentados con diversas dietas comerciales se dividieron en tres grupos: el grupo de control; el grupo que recibió una dieta de proteínas hidrolizadas, seguida de la administración de metronidazol; y el grupo que sólo recibió metronidazol.	El metronidazol cambió significativamente la composición de la microbiota en los perros tratados sólo con metronidazol, y ese cambio no se resolvió completamente 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observó simultáneamente un aumento del lactato total fecal y una disminución del ácido desoxicólico y el ácido litocólico fecales (ácidos biliares secundarios).
	[62]	Se utilizaron 12 perras adultas sanas en un estudio de diseño cruzado de 8 semanas. Todas las perras fueron alimentadas con una dieta de control durante un periodo basal de 2 semanas y luego fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos brazos de tratamiento (dieta sola o dieta + 1% de GNU100 prebiótico) durante otras 6 semanas. De la semana 2 a la 4, se administró metronidazol por vía oral a los perros (20 mg/kg) dos veces al día.	El metronidazol redujo la diversidad microbiana fecal alfa y las abundancias *de Blautia*,*Yusobacterium* (género perteneciente al filo *Yusobacteria*), *Turicibacter*, *Peptacetobacter hiranonis* y *Paecalibacterium* y aumentó las abundancias fecales de Sfrepforoccos (género perteneciente al filo *Bacillota*) y *Escherichia coli* (especie perteneciente al filo *Pseudomonadota*). El metronidazol también aumentó los ácidos biliares primarios fecales y redujo las concentraciones de ácidos biliares secundarios. La mayoría de los cambios volvieron al valor basal en la semana 8.
Tilosina	[56]	Dieciséis perros sanos fueron aleatorizados para recibir 20 mg/kg de tilosina o una cápsula de placebo PO q12h durante 7 días. Se evaluó la microbiota mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Se midieron los ácidos biliares no conjugados.	Las muestras de los perros expuestos a la tilosina mostraron una disminución de la diversidad bacteriana, caracterizada por una disminución de los anaerobios *Fusobacteriaceae* (familia del filo *Eusobacteria*) y *Veillonellaceae* (familia del filo *Bacillota*) en el séptimo día. Las concentraciones fecales de ácidos biliares primarios no conjugados aumentaron el día 21 y el día 63 en comparación con el día 0 en los perros que recibieron tilosina. Los cambios no se resolvieron de forma uniforme tras la interrupción de la tilosina el día 63.
	[63]	Efectos in vitro de la tilosina, sola o asociada a prebióticos, sobre una suspensión fecal canina y el residuo de alimento seco para perros digerido in vitro.	La tilosina provocó una disminución de los ácidos grasos volátiles totales y de la abundancia *de Lactobacillus*; una mayor abundancia del clúster I *de Reptacedobacter* después de 6 h; y valores de pH, espermidina y abundancia de E. *coli* más elevados durante todo el estudio. Cuando se asociaron a la tilosina, los prebióticos contrarrestaron algunos efectos indeseables de la tratamiento antibiótico.

Cuadro 1 *Cont.*

Antibiótico	Referencia	Diseño	Conclusiones
Tilosina	[64]	Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo. Dieciséis perros sanos recibieron 20 mg/kg PO tilosinas evaluadas una vez al día (días 1-7) y fueron asignados aleatoriamente a recibir un trasplante de microbiota fecal (FMT) vía enema (día 8), FMT oral diaria cápsulas (días 8-21) o placebo diario cápsulas (días 8-21).	La tilosina alteró la abundancia de la mayoría de las bacterias e indujo una disminución significativa de concentraciones fecales secundarias de ácidos biliares en todos los perros. Sin embargo, la mayoría de los parámetros volvieron a la línea de base en el día 14 en todos los perros.
	[53]	La tilosina se administró a 20 a 22 mg/kg q 24 h PO durante 14 días a cinco perros sanos con una fístula yeyunal preexistente. Se recogieron muestras de cepillo yeyunal a través de la fístula los días 0, 14 y 28.	La diversidad microbiana se redujo durante el tratamiento con tilosina. En el día 14, las proporciones de organismos similares a Etiferococcus (género del filo *Bacillota*), *Pasteurella* spp. (género del filo *Pseudomonadota*) y Diefzia spp. (género *o* filo *Actinomycetota*) aumentaron significativamente, y las proporciones de *Spirocliaetes* (clase *o Spirocliaetota*), *Streptomycetaceae* (familia del filo *Actinomycetota*) y *rrmotellaceae* (familia del filo *Bacteroidota*) disminuyeron significativamente. En el día 28, la proporción de organismos similares a *E.* coli aumentó en comparación con el día 0, la composición filogenética de la microbiota fue similar a la del día 0 sólo en dos de los cinco perros, y Spirochaefes, *Streptomycetaceae* y *Preootellaceae* no se recuperaron.

Además, existe una preocupación creciente por la resistencia a los antimicrobianos, que es uno de los problemas más graves e inminentes relacionados con One Health en todo el mundo. Un informe mostró que el 54% de los aislados de *Clostridium perfringens* de perros de compañía con diarrea aguda presentaban una susceptibilidad disminuida al metronidazol, incluidos los perros que no habían recibido ningún tratamiento previo con antibióticos, lo que sugiere que las cepas resistentes podrían transmitirse de un individuo a otro [65]. En consecuencia, los perros se consideran un posible reservorio de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos [I66–70

En consecuencia, el enfoque clínico de las CIE ha evolucionado en los últimos años hacia la abandono gradual del uso de antibióticos y su sustitución por enfoques dirigidos a restaurar una microbiota intestinal funcional [71].

3.3. *Restauración de la microbiota intestinal*

En los últimos años se han estudiado varias estrategias para restaurar la funcionalidad de la microbiota intestinal disbiótica, como cambios en la dieta, el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos, y el trasplante de microbiota fecal.

- Los prebióticos son sustratos no viables que sirven de nutrientes para los microorganismos beneficiosos. Influyen en la composición de las comunidades bacterianas, así como en las actividades metabólicas microbianas, incluida la síntesis de AGCC [72]. Los estudios realizados en modelos de roedores y en seres humanos que padecen EII han demostrado los beneficios del uso de prebióticos, que reducen las lesiones histológicas, las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo [73–79]. Aunque el nivel general de pruebas de la eficacia de los prebióticos en seres humanos con EII es bajo, los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son de gran interés.
  interest [80,81 (IEvaluaron el alimento de cebada germinada (GBF), una fibra dietética clasificada como prebiótico, que demostró reducir las puntuaciones de actividad clínica de la enfermedad. En perros con CIE, se han realizado dos ECA para evaluar los beneficios potenciales de los prebióticos[82,83]. En el primer , los oligosacáridos J3-glucanos y mananos

(MOSs) no proporcionó ningún beneficio clínico significativo en perros que sufrían una CIE; sin embargo, el estudio no tuvo suficiente potencia (con nueve perros en el grupo suplementado y diez perros en el grupo placebo) [82]. En el segundo ECA, perros con diarrea crónica que respondían a una dieta hidrolizada (FRE) fueron asignados aleatoriamente a un grupo suplementado con §-glucanos, MOS, condroitín sulfato y glicosaminoglicanos o a un grupo placebo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en sus tasas de recaída tras volver a su dieta inicial, pero el estudio tampoco tenía suficiente potencia (con ocho perros en el grupo de prueba frente a cinco en el grupo de control)[83]. En un ECA más reciente, un suplemento simbiótico-IgY (probióticos: *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Enterococcus faecium* y *Bacillus* subtilis; prebióticos: beta-glucanos, MOSs y D-manosa; inmunoglobulina IgY derivada de yema de huevo de gallina) condujo a una disminución de los niveles de calprotectina fecal y proteína C reactiva en suero; aumento del número de *Clostridia* (clase del filo *Bacillota*) y *Bacteroides* (género del filo *Bacteroidota)* de la mucosa colónica; y disminución del número de *Enterobacteriaceae* en perros con CIE. En dicho estudio no se demostraron beneficios clínicos [84]. Por lo tanto, no existen pruebas de ningún beneficio en perros y siguen siendo escasas en humanos; no obstante, no se ha notificado ningún efecto adverso en ninguna de las dos especies. La suplementación con fructooligosacáridos (FOS) puede ser una estrategia más prometedora y merece la pena explorarla [ ].85,86

- La Organización Mundial de la Salud define los probióticos como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped" [87]. En perros que padecen CIE, los ECA que investigan el beneficio de los probióticos rerriain escaso 1 84,88 1. El probiótico multicepas VSL#3 se comparó con prednisolona/ metronidazol en perros que padecían EII [89]. Se observó una mejora significativa en las puntuaciones CCECAI en ambos grupos el día 90 en comparación con las del día 0. En otro ensayo controlado, se administró a perros con EII un tratamiento convencional (dieta de proteínas hidrolizadas, prednisolona y antibiótico) solo o en combinación con *Saccharomyces boulardii* (109/kg BID). El uso de la levadura se asoció a una menor Puntuación CCECAI en los días 45 y 60 [90]. Aunque la evidencia sigue siendo escasa, estos datos apoyan el uso de probióticos en perros con CIE. Basándose en la experiencia individual y en el estudio VSL#3, debería considerarse el uso de probióticos multicepas.
- Los simbióticos resultan de la combinación de prebióticos y probióticos en el mismo producto y recientemente han ganado popularidad para su uso en perros y gatos. Aunque los estudios sobre su eficacia son escasos, parecen ser opciones prometedoras en términos de cumplimiento[84].
- Los postbióticos son microorganismos muertos o productos metabólicos microbianos beneficiosos para la salud intestinal I 91]. Aunque los postbióticos no incluyen microorganismos vivos, pueden tener propiedades beneficiosas basadas en sus efectos pleiotrópicos, entre los que se incluyen los efectos antimicrobianos. propiedades inflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y anticancerígenas[92,93]. Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía, no hemos encontrado ningún estudio que investigue el uso de un producto con propiedades únicamente postbióticas en perros con CIE.
- El trasplante de microbiota fecal TFM) está reconocido actualmente como el tratamiento de referencia en personas que sufren infección recurrente por Clos/ridioides *difficile* [94]. Los datos disponibles sugieren efectos beneficiosos del TFM en pacientes con colitis ulcerosa (CU) de leve a moderada, pero no hay pruebas suficientes para recomendar esta modalidad terapéutica en la práctica clínica habitual, y su uso se limita actualmente a un entorno de investigación [95]. En perros, hasta la fecha sólo se han publicado un ECA, un estudio prospectivo y seis informes de casos/series sobre el uso de FMT en perros con CIE/IBD [96–103]. En el , los perros con EII recibieron un TFM o un enema salino estéril como placebo además de prednisolona y una dieta hidrolizada [102]. Las puntuaciones CCECAI mejoraron significativamente en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, el estudio no tuvo suficiente potencia (con siete perros en el grupo de FMT y seis perros en el grupo de control) y podría ser beneficioso repetirlo con cohortes más grandes de perros. No se observaron efectos adversos en los perros que recibieron FMT. El estudio más amplio es una serie de casos retrospectiva sobre 41 perros con CIE que no respondían a la dieta, los probióticos o la inmunosupresión [101]. Los perros incluidos recibieron de uno a cinco FMT con

heces congeladas mediante enemas rectales. En 31/41 perros (76%), el TFM se asoció a una mejoría clínica. En 20/41 perros se pudo disminuir la dosis de corticosteroides e interrumpir el tratamiento antibiótico. El índice de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal canina (CIBDAI) disminuyó significativamente. El , sin embargo, no incluyó un control para evaluar mejor el papel desempeñado por el TFM en la mejoría observada 1 01]. Al igual que en humanos, los datos disponibles podrían respaldar el uso de FMT en perros con CIE, aunque las pruebas siguen siendo limitadas requiere una evaluación adicional en un entorno de investigación.

- Curiosamente, una publicación reciente informa de la remisión clínica en dos perros que padecían NRE utilizando colestiramina, un secuestrante de ácidos biliares. Se sospecha que los efectos beneficiosos se deben a la corrección del exceso de ácidos biliares primarios resultante del dismetabolismo de las sales biliares asociado a la disbiosis intestinal (una reducción de las bacterias portadoras de la deshidrogenasa de sales biliares) o debido a la reducción de la expresión del receptor del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) en el borde en cepillo del íleon en perros con CIEs [ ].104

La Tabla 2 enumera estudios relevantes sobre estrategias para modular la microbiota intestinal en perros con CIEs.

Tabla 2. Resumen de estudios que evalúan el efecto de diferentes estrategias para modular la microbiota intestinal.

Estrategia	Referencia	Diseño	ConC1ItS1OIt
Prebióticos	[82]	Veintisiete perros con EII fueron aleatorizados para ser alimentados con condroitín sulfato y prebióticos (almidón resistente, {3-glucanos y mannaoligosacáridos) o placebo además de una dieta hidrolizada y se evaluaron después de 30, 60, 90 y 180 días de tratamiento.	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ningún punto para el CIBDAI, la puntuación histológica WSAVA o la microbiota fecal evaluada mediante PCR-RLFP.
	[83]	Trece perros con FRE fueron aleatorizados para ser alimentados con una combinación de prebióticos (|3-glucanos y manano tiempo entre oligosacáridos), condroitín sulfato glicosaminoglicanos o placebo en recaída hidrolizada durante 10 semanas. Se controló la tasa de recaída cada 2 semanas hasta la semana 18.	No se hallaron diferencias significativas a lo largo del o entre grupos para CCECAI, endoscopia y la puntuación o la puntuación histológica, ni en la de recaída después de volver a la dieta original.
Probióticos	gastrointestinales agudas[88]	Una revisión sistemática del efecto clínico de limitado de los probióticos en la prevención o el enfermedades gastrointestinales en perros, enfermedad. Para la enfermedad gastrointestinal crónica, enfermedad gastrointestinal aguda y cinco principal en el enfermedad gastrointestinal.	Los datos actuales apuntan hacia un efecto muy tratamiento de enfermedades crónicas. efecto posiblemente sin importancia clínica para prevención o tratamiento de enfermedades incluyendo doce estudios *sobre* la intervención dietética sigue siendo la clave tratamiento crónico, mientras que no añadir una mejora significativa.
	[89]	Veinte perros con EII fueron aleatorizados para recibir cepas múltiples probiótico (VSL#3) o duodenal prednisolona/metronidazol controlados durante 60 días y reevaluados 30 días después de finalizar el tratamiento.	Las puntuaciones del CIBDAI y de la histología disminuyeron entre los días 0 y 90 en ambos grupos.
	[90]	Veinte perros con CIE fueron aleatorizados para recibir *Saccharomyces boulardii* (10 /kg BID) o un placebo, en al tratamiento convencional 60 (dieta de proteínas hidrolizadas, prednisolona y antibiótico) durante 60 días.	La administración de levadura se asoció con la adición una puntuación CCECAI inferior en los días 45 y

Cuadro 2 *Cont.*

Estrategia	Referencia	Diseño	COncluGÍOll
Symbiotics	[84]	Veinticuatro perros con CIE fueron aleatorizados para ser alimentados con una dieta hidrolizada y se les administró simbiótico-IgY (d-glucanos, oligosacáridos mananos, D-manosa, *Lactobacillus acidophilusn, Lactobacillus casei, Enterococcus faecium, Bacillus* subfifis e inmunoglobulina IgY derivada de yema de huevo de gallina) o placebo durante 6 semanas.	Los perros a los que se administró el suplemento mostraron niveles reducidos de calprotectina fecal y proteína C reactiva de alta sensibilidad dos semanas disminuyeron los niveles de PCR-as dos y seis semanas después del tratamiento, aumentó el número de *Clostridia* y *Bacteroides* en la mucosa y disminuyó el número de *Enterobacteriaceae* en las biopsias de colon al final del ensayo.
Trasplante de microbiota fecal	[96]	Se aplicaron análisis de diversidad, análisis de abundancia diferencial y algoritmos de aprendizaje automático para investigar las diferencias en la composición del microbioma entre los perros sanos y los afectados por la CIE pre-FMT, mientras que los cambios CCECAI y las métricas de diversidad microbiana se utilizaron para evaluar los efectos de las cápsulas orales de microbiota fecal liofilizada.	En la comparación sano/pre-FMT, se observaron diferencias en la diversidad alfa y beta y se identificó una lista de taxones diferencialmente abundantes. Se observó una mejora de los signos clínicos en el 74% (20/27) de los perros afectados por CIE, junto con una disminución del CCECAI. Se observaron variaciones de la diversidad alfa y beta entre pre y post-FMT para cada receptor, con una alta heterogeneidad en la respuesta.
Trasplante de microbiota fecal	[97]	Un caniche toy de 10 años diagnosticado de EII recibió nueve FMT por enema rectal en 6 meses. Se realizó un análisis de la secuencia de 165 ARNr antes y después de los TFM.	La diversidad del microbioma fecal tras el TFM se asemejó a la del microbioma fecal del perro donante sano. Los síntomas clínicos mejoraron notablemente con respecto a los cambios en el microbioma fecal. No se observaron efectos secundarios.
	[98]	Se realizaron FMT en nueve perros con EII. Se examinó el microbioma fecal mediante secuenciación del ARNr 16S en tres perros.	La proporción de Ftisotacfeimm en el microbioma fecal post-FMT aumentó, y el CIBDAI disminuyó en todos los perros.
	[99]	Un perro Shiba de 7 años diagnosticado de ERN con pérdida de proteínas recibió un TFM junto con clorambucilo.	Un único TFM mediante procedimiento endoscópico en el ciego y el colon recuperó drásticamente los signos clínicos y las anomalías clinicopatológicas y corrigió la disbiosis en el perro. No se observaron recidivas ni acontecimientos adversos.
	[100]	Un perro labrador de 6 años diagnosticado de EII recibió FMT en forma de cápsulas orales congeladas (cinco cápsulas/ 10 kg de peso corporal durante cinco días consecutivos, junto con prednisolona).	El CIBDAI pasó de enfermedad leve a clínicamente insignificante en 21 días. En los 18 meses siguientes al TFM, el perro tuvo algunas recaídas definidas como más leves que antes del TFM. No se notificaron efectos adversos.
	[101]	Cuarenta y un perros con CIE que no responden a la dieta, probióticos o inmunosupresión. Los perros incluidos recibieron de uno a cinco FMT con inmunosupresión fresca. heces congeladas mediante enemas rectales.	En 31/41 perros (76%), el TFM se asoció con una mejora clínica. En 20/41 perros, la dosis de se disminuyeron los corticosteroides y se interrumpieron los antibióticos. El CIBDAI disminuyó significativamente.
	[102]	Trece perros con EII fueron aleatorizados para recibir FMT o placebo mediante enema rectal, junto con terapia cortisteroide y una dieta hipoalergénica, y fueron monitorizados durante un mes.	No hubo diferencias significativas en el CCECAI entre los grupos.